

)

Doktori (Ph.D) értekezés tézisei

**ESSZENCIÁLIS ZSÍRSAVAK ÉS HOSSZÚ SZÉNLANCÚ,
TÖBBSZÖRÖSEN TELÍTETLEN METABOLITJAIK
EGÉSZSÉGES ÉS BETEG GYERMEKEKBEN**

Dr. Minda Hajnalka

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Gyermekegyógyászati Klinika

Témavezető: Dr. Decsi Tamás

Programvezető: Prof. Dr. Molnár Dénes

Pécs, 2002

Bevezetés

Az esszenciális zsírsavakat, a linolsavat ($C18:2\omega-6$, LA) és az α -linolénsavat ($C18:3\omega-3$, ALA) az emberi szervezet nem képes előállítani, így ezeket a zsírsavakat a táplálékbevitellel kell biztosítani. A hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak (long-chain polyunsaturated fatty acid, LC-PUFA), melyek közül legfontosabbak az arachidonsav ($C20:4\omega-6$, AA) és a dokozahexénsav ($C22:6\omega-3$, DHA), az esszenciális zsírsavak (essential fatty acid, EFA) metabolizmusa során képződnek. Az AA-nak és a DHA-nak számos kedvező élettani hatása ismert. Szerepet játszanak a membránstruktúrák felépítésében, a membránok fluiditásának és így élettani működéseknak a biztosításában. A hosszú szénláncú zsírsavaknak jelentős szerepet tulajdonítanak mind az idegrendszer korai fejlődésében, mind a szomatikus növekedésben. Ezen túlmenően, a hosszú szénláncú zsírsavak előanyagként szerepelnek a prosztaglandinok, thromboxánok és leukotriének, mint biológiailag aktív vegyületek szintézisében. A kettős kötések *transz* konfigurációban tartalmazó telítetlen zsírsavak kompetitív mechanizmussal gátolhatják a LC-PUFA metabolizmust, így több potenciálisan káros hatásuk ismert.

Az LA-ban, illetve az ALA-ban szegényes vagy teljesen hiányos táplálkozás káros következményei ismertek. Ennek a két zsírsavnak a megfelelő mennyiségben történő biztosítására vonatkozó táplálkozási előírások jól körvonalazottak. Az elmúlt évtized megfigyelései azonban felvetik annak a lehetőségét, hogy az élettantól eltérő táplálkozás, illetve különböző betegségek mellett, megfelelő esszenciális zsírsavellátottság esetén is kialakulhat a hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavmetabolitok hiányállapota.

Kérdésfelvetések és célkitűzések

Célunk volt a hosszú szénláncú zsírsavakkal való ellátottság meghatározása egészséges és beteg gyermekek plazma- és vörösvértest membrán lipidjei zsírsavösszetételének vizsgálata útján. Az eredmények értékelésénél különös figyelmet kaptak az esszenciális- és a hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak, valamint a kettős kötéseket *transz* konfigurációban tartalmazó izomerek. A munka alapvetően három témakört foglal magába.

1. Egészséges újszülöttek és csecsemők zsírsavellátottságának vizsgálata. Az LC-PUFA és a *transz* telítetlen zsírsavak kapcsolatáról koraszülöttekben és 1-15 éves életkorban már álltak rendelkezésre irodalmi adatok, ezért mi időre született, egészséges újszülötteket vizsgáltunk. A különböző típusú csecsemőtáplálás (anyatej vagy tápszer) a zsírsavellátottságot befolyásoló hatásának vizsgálatát szintén feladatul tűztük ki. Vizsgáltuk továbbá, hogy vajon a csecsemőtápszerrel és anyatejjel egyaránt táplált csecsemők zsírsavellátottsága eltér-e a kizárólagosan anyatejjel, vagy kizárólagosan csecsemőtápszerrel táplált csecsemőkéétől?

2. Serdülőkorú, elhízott gyermekek zsírsavellátottságának vizsgálata. Az irodalmi adatok ellentmondásossága miatt, célunk volt meghatározni, hogy vajon az elhízott gyermekekben kialakul-e zsírsavellátottságbeli különbség az egészségesekhez képest. Azt is vizsgáltuk, vajon van-e kapcsolat az elhízáshoz társuló csökkent inzulinérzékenység és a zsírsavellátottság között.

3. 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő gyermekek és fiatal felnőttek zsírsavellátottságának vizsgálata. A hosszú szénláncú zsírsavakkal való ellátottság az egészségestől eltérő volta ismert a felnőtt kori diabetes mellitusban. Ezért a harmadik témakörben elsősorban a gyermekekben kialakuló 1-es típusú diabetes mellitushoz kapcsolódó zsírsavellátottságot vizsgáltuk. Annak megítélésére azonban, hogy a diabetes időtartama, vagy a diabeteses kontroll minősége befolyásolja-e a zsírsavak plazmakoncentrációját, nemcsak gyermekek, hanem hosszabb idő óta 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő fiatal felnőttek zsírsavellátottságát is vizsgáltuk.

Módszer

a) A plazma zsírsavösszetételének meghatározása

A plazma mintákat – 20 °C-on tároltuk. A laboratóriumi analízis során kloroform/metanol 7/5 arányú elegyével extraháltuk a lipideket. A foszfolipid, a szterin észter és a triglicerid lipidfrakciók elkülönítésére vékonyréteg kromatográfiás módszert alkalmaztunk. Metanolos sósavval zsírsavésztereket képeztünk, majd a zsírsavak azonosítása és mennyiségi meghatározása magas felbontóképességű kapilláris gáz-folyadék kromatográfiával történt.

b) A vörösvértest membrán zsírsavösszetételének meghatározása

A vörösvértestek laboratóriumi feldolgozása előtt háromszoros izotóniás mosást, desztillált vízben történő haemolizist végeztünk, majd 0,5% BHT (butilált hidroxitoluol, mint antioxidáns) tartalmú izopropil-alkohol hozzáadását követően – 20 °C-on tároltuk a mintákat. A membránból a lipidxtrakció kloroformmal történt, a foszfátidilkolin, foszfátidiletanolamin és szfingomyelin frakciók elkülönítését vékonyréteg kromatográfiával végeztük. Ezt követően a metanolos sósavval képzett zsírsavészterek meghatározása magas felbontóképességű kapilláris gáz-folyadék kromatográfiával történt.

c) A köldökzsínór vénás vér zsírsavösszetételének meghatározása

A mintavétel közvetlenül a születést követően történt a köldökzsínór vénából. A plazma mintákat –20 °C-on tároltuk a laboratóriumi analízisig. A feldolgozás további lépései megegyeztek a plazma zsírsavösszetételének meghatározásánál ismertetettekkel.

I. ZSÍRSELLÁTOTTSÁG AZ ÉLET KORAI SZAKASZÁBAN

1. Az LC-PUFA metabolitok és a transz izomér telítetlen zsírsavak osztrák és magyar újszülöttekben

A magzat és az újszülött LC-PUFA ellátottságát több tényező is befolyásolja ugyan, de alapvetően az anyai ellátottság határozza meg. Különböző nemzetiségű, egymástól eltérő földrajzi környezetben élő populációk várandós anyáinak és újszülöttjeinek zsírsavstátuszát összehasonlítva jelentős eltérésekre derült fény. Felmerült a kérdés, hogy a táplálkozásbeli különbségekből adódik-e a várandós anyák és újszülöttjeik zsírsavstátuszbeli eltérése, vagy esetleg más, pl. genetikai, életmódi hatás is szerepet játszhat a különbségek kialakításában. Vizsgálatunk célja a magyarokhoz hasonló táplálkozású, de más tényezők szempontjából eltérő osztrák újszülöttek és magyar újszülöttek zsírsavellátottságának összehasonlítása volt.

A vizsgált egészséges újszülöttek

A vizsgálatot 13 ausztriai és 13 pécsi újszülöttől származó köldökzsinór véna eredetű vérmintából végeztük. Minden újszülött időre született, egészséges, 10 és 90 percentilis érték közötti testsúlyú, testhosszú és fejkörfogatú volt. A terhesség és a szülés szövődménymentesen zajlott le.

Eredmények, értékelés

A telített, a *cis*z egyszerűen telítetlen, és az ω -6 többszörösen telítetlen zsírsavak az osztrák és a magyar újszülöttek köldökzsinór vérplazma foszfolipidjeiben nem mutattak lényeges különbséget. A magyar vérmintákban statisztikailag szignifikáns mértékben magasabb volt az ALA értéke, míg a DHA értékei nem különböztek a két csoport között.

Vizsgálatunk meglepő eredménye volt, hogy a magyar újszülöttek plazma foszfolipidjeiben szignifikánsan magasabb arányban találtunk *transz* izomér telítetlen zsírsavakat, mint az osztrák újszülöttekben. A magyar újszülöttekben észlelt magasabb *transz* zsírsavtartalom a magyar várandós anyák étrendjének az osztrákokénál magasabb *transz* zsírsavtartalmát jelzi (nagyobb mennyiségben fogyasztott margarinok, ízesített krémek, magas növényi olaj tartalmú, ám szilárd halmazállapotú élelmiszerkészítmények).



Következtetések

A DHA a perinatális időszakban betöltött szerepét ismerve ajánlatos lehet mind a terhesség, mind a szoptatás alatt a nagyobb mennyiségű hal és hal eredetű élelmiszerek fogyasztása. Részben az ismertett köldökzsínór vér zsírsavösszetétel eredményei publikálásának köszönhető, hogy munkacsoportunk felkérést kapott egy az EU 5. keretprogram részeként megvalósuló olyan vizsgálatban való részvételre, amelyben várandós anyák étrendjét DHA-val egészítjük ki.

Ismerve a *transz* izomér zsírsavak kedvezőtlen metabolikus hatását, mely megkülönböztetett jelentőséget kap a perinatális időszakban, a *transz* zsírsavterhelés mérséklése érdekében csökkenteni kellene a várandós anyák körében az előbbieken felsorolt élelmiszerek fogyasztását. Ennek azonban előfeltétele lenne az élelmiszerek *transz* zsírsav tartalmának a csomagoláson való feltüntetése is.

2. A *transz* izomérek és az LC-PUFA összefüggése köldökzsínórvérben

Irodalmi adatok szerint a koraszülöttek és az 1-15 éves egészséges gyermekek plazma *transz* izomér és LC-PUFA értékei között szignifikáns fordított korreláció van. Mivel az LC-PUFA fontos szerepet játszik az élet korai szakaszában, ezért az esszenciális zsírsav metabolizmus a *transz* izomér telítetlen zsírsavak okozta zavarának a lehetősége különösen a perinatális időszakban nyerhet klinikai jelentőséget. Vizsgálatunkban a családi anaemnesis szerint atópiás hajlamú, de egészséges gyermekekben kerestünk összefüggést a köldökzsínór LC-PUFA és *transz* izomér zsírsavak értékei között.

A vizsgált egészséges újszülöttek

Összesen 42 időre született, 10 és 90 percentilis érték közötti születési testsúlyú és testhosszú újszülött köldökzsínór vérplazmájának a zsírsavösszetételét határoztuk meg. A családi anaemnesis szerint vagy mindkét szülő, vagy az egyik szülő és egy testvér mutatott allergiás tüneteket. Az anyák étrendje megszorításokat (pl. vegetáriánus étrend) nem tartalmazott.

Eredmények, értékelés

A 42 egészséges újszülött köldökzsínór vérplazmájában a szterin észter LA, a foszfolipid, a szterin észter, illetve a szabad zsírsav AA és DHA értékek és az összes *transz* telítetlen zsírsavak értékei között szignifikáns negatív korrelációt találtunk. A foszfolipid, a szterin észter és a szabad zsírsav frakciók összes ω -6 LC-PUFA értéke, valamint a foszfolipid és a szabad zsírsav összes ω -3 LC-PUFA értéke szintén szignifikáns fordított korrelációt mutatott a *transz* izomerek eredményeivel. Az EFA-ból kiinduló LC-PUFA metabolizmus enzimatis aktivitásának indirekt mutatóiként alkalmazható AA/LA és a DHA/ALA arányok értékei szintén szignifikáns negatív korrelációban álltak az összes *transz* izomér értékeivel. A foszfolipid, a szterin észter és a szabad zsírsav ω -3 + ω -6 LC-PUFA együttes értékei szintén szignifikáns fordított korrelációt mutattak az összes *transz* zsírsav értékeivel. A születési testsúly, illetve testhossz nem mutatott statisztikailag jelentős korrelációt a *transz* zsírsavakkal.

A *transz* zsírsavak delta-6 deszaturáz aktivitást csökkentő hatása és az ω -3 LC-PUFA-val való negatív irányú kapcsolata ismert. Vizsgálati eredményeink közül azonban nemcsak az LC-PUFA értékei mutattak fordított korrelációt a *transz* zsírsavértékekkel, hanem az esszenciális zsírsav, LA is. Így egyelőre nem teljesen tisztázott, hogy a LA-ból és az ALA-ból a hosszú szénláncú AA-vá és DHA-vá történő átalakulást vajon a *transz* zsírsavak befolyásolják-e, vagy a fordított összefüggésben esetleg étrendi tényezők is szerepet játszanak. Mivel a magzati *transz* zsírsavak a várandós anya étrendjéből származnak, eredményeink szerint az anyai *transz* zsírsav expozíció fordított arányú kapcsolatot mutat az újszülött LC-PUFA státuszával.

Következtetések

Vizsgálatunk nem ad egyértelmű választ arra a kérdésre, hogy a *transz* zsírsavak és az LC-PUFA között látott fordított kapcsolat vajon a *transz* zsírsavak és EFA étrendi arányával, vagy a *transz* zsírsavak az LC-PUFA bioszintézist gátló hatásával, esetleg mindkét tényezővel magyarázható. Az azonban kétségtelen, hogy a nagyobb *transz* zsírsavexpozíció alacsonyabb LC-PUFA ellátottság jár együtt.

3. A kizárólag anyatejjel vagy tápszerrel történő táplálás hatása az átlagosan 9 hónapos csecsemők zsírsavellátottságára

Az anyatej nemcsak EFA-t, azaz a LA-t és az ALA-t tartalmaz, de a legfontosabb LC-PUFA-t, az AA-t és a DHA-t is. Ezzel szemben a legtöbb hagyományos zsírsavösszetételű csecsemőtápszer csak EFA-t tartalmaz, jelentősebb mennyiségű LC-PUFA-t nem. Egészséges csecsemőkben a kizárólag anyatejjel vagy kizárólag tápszerrel történő táplálás a plazma- és vörösvértest membrán lipidek zsírsavösszetételére gyakorolt hatása 4-6 hónapos életkorig jól ismert: az AA és a DHA értékei szignifikánsan magasabbak a szoptatott csecsemőkben, mint a tápszerrel tápláltakban. A csecsemőtáplálásnak az LC-PUFA státuszra gyakorolt hatása az élet első évének második felében már kevésbé egyértelmű, az adatok ellentmondásosak

A nem egyértelmű és részben ellentmondásos adatok tisztázása miatt a kizárólag anyatejjel és a kizárólag tápszerrel táplált csecsemők zsírsavellátottságát vizsgáltuk az első életév második felében.

A vizsgált egészséges csecsemők

Egészséges, időre született, és a vizsgálat időpontjáig gyakorlatilag vagy csak anyatejjel, vagy csak tápszerrel táplált csecsemők plazma zsírsavösszetételét vizsgáltuk. A 12 anyatejjel táplált csecsemő [kor: 40 (24-50) hét, átlag (minimum-maximum)] és a 12 kizárólag hagyományos tápszerrel táplált csecsemő [kor: 37 (24-52) hét] antropometriai paraméterei hasonlóak voltak. Az anyatejjel táplált csoportban átlagosan 6 hónapig tartott a szoptatás, míg a kizárólag tápszerrel táplált csoportban átlag 7 hónapig tartott a tápszerrel való táplálás.

Minden csecsemő táplálásában a szülők alapvetően követték a csecsemőtáplálásra vonatkozó útmutatásokat. Három hónapos kor körül szilárd hozzátáplálás, főzelékfélék, gyümölcslel egészítették ki az étrendet, fél éves kor után húsfélék is beépültek az étrendbe. A szilárd tápanyagok mennyiségükben és összetételükben lényegesen nem különböztek a két csoport között.

Eredmények, értékelés

Vizsgálatunkban az esszenciális LA szignifikánsan magasabb értékeket mutatott a tápszerrel táplált csecsemők plazma foszfolipid frakciójában, míg az ALA értékei a

plazma szterin és szter és triglicerid lipid frakcióiban voltak szignifikánsan magasabbak, mint a kizárólag anyatejjel táplált csecsemőkben. A hosszú szénláncú AA és DHA mindhárom lipidfrakcióban az anyatejjel tápláltakban mutatott szignifikánsan magasabb értékeket. A telített, az egyszerűen telítetlen és a *transz* konfigurációjú zsírsavak értékei nem különböztek szignifikánsan a két csoport között.

Következtetés

A csecsemőtáplálás kizárólagos formáinak alkalmazását vizsgálva, a zsírsavellátottságban látott különbségek megerősítik az anyatej által a szervezetbe jutó LC-PUFA jelentőségét az első életév második felében is. Eredményeink szerint a szoptatás a zsírsavellátottságra irányuló hatása hosszú távú, még átlagosan 9 hónapos korban is kimutatható.

4. A kizárólagos és a vegyes táplálás hatása a csecsemők zsírsavellátottságára

Sok egészséges, időre született csecsemő táplálása nem kizárólagosan vagy anyatejjel, vagy csecsemőtápszerrel történik. A fél évnél fiatalabb csecsemők a szoptatás mellett gyakran pótlásként tápszert is kapnak. Másrészt, ha különböző okok miatt a szoptatást az ajánlott időtartamnál hamarabb kényszerül az anya befejezni, akkor általában anyatejpótló tápszerrel való táplálásra térnek át. Nem ismert, hogy az anyatej és a tápszer együttes adása milyen hatással van a csecsemők lipid státuszára.

Vizsgálatunk célja 2-12 hónapos, egészséges, kizárólag anyatejjel, kizárólag hagyományos összetételű csecsemőtápszerrel és a kettő kombinációjával táplált csecsemők vörösvértest membrán lipidjei zsírsavösszetételének a meghatározása volt.

A vizsgált egészséges csecsemők

Az összesen 97 egészséges csecsemőt három csoportra osztottuk a táplálásra vonatkozó részletes információkat tartalmazó kérdőívek segítségével.

A kizárólag anyatejjel táplált csecsemők ($n = 29$) egyáltalán nem kaptak anyatejpótló tápszert. Közülük 17 csecsemő a vizsgálat időpontjában is csak anyatejet kapott, 5 csecsemő elválasztási tápszert kapott, illetve 7 csecsemő anyatejet és elválasztási tápszert is. A kizárólag tápszerrel táplált csoportban ($n = 28$) 18 csecsemő születésétől a vizsgálat időpontjáig anyatejpótló- vagy anyatejpótló és elválasztási tápszert kapott, 12 csecsemő ugyan kapott anyatejet is, de a szoptatás

))

időtartama kevesebb volt, mint egy hónap. A harmadik csoportba kerültek azok a csecsemők, akiknek táplálásában valamilyen ok miatt mind az anyatej pótló tápszer, mind pedig az anyatej fontos szerepet játszott. A besorolásnál kritériumként szerepelt továbbá, hogy mindkét táplálási típus legalább egy-egy hónapig tartson, illetve az idősebb csecsemőknél az anyatejes és tápszeres táplálás időtartama ne térjen el egymástól lényegesen.

Eredmények, értékelés

Vizsgálatunkban a vegyes táplálás meglepően gyakorinak bizonyult, a csecsemők több mint harmada a vegyesen táplált csoportba került.

Összehasonlítva a kizárólag anyatejjel és kizárólag tápszerrel táplált csecsemők csoportját, szignifikánsan magasabb AA és DHA értékek voltak a szoptatottak lipidjeiben, mint a tápszerrel tápláltakban. Mivel az AA szintézis intermediér metabolitja, a dihomó- γ -linolénsav (DHGLA) és a DHA szintézis intermediér metabolitja, az ejkozapenténsav (EPA) szignifikánsan alacsonyabb értékeket mutatott a szoptatottakban, mint a tápszerrel tápláltakban, az AA és DHA a szoptatottakban látott magasabb értékei elsősorban az anyatejnek a tápszerrel szemben jelentősen magasabb LC-PUFA tartalmával magyarázhatóak.

Vizsgálatunk fontos megállapításának tartjuk, hogy a részben anyatejjel is táplált és a kizárólag tápszerrel táplált csecsemők vörösvértest membrán LC-PUFA értékei nem mutattak szignifikáns különbséget. A jelen vizsgálat adatai szerint a részben szoptatott, részben tápszerrel táplált csecsemők LC-PUFA státusza a kizárólag tápszerrel tápláltakéhoz áll közelebb, azaz a rövidebb ideig tartó szoptatás nem eredményez a kizárólag szoptatott csecsemők értékeihez hasonló LC-PUFA értékeket.

Következtetések

A rövid ideig tartó szoptatás vizsgálatunk eredményei szerint nincs szignifikáns kedvező hatással a csecsemők LC-PUFA ellátottságára.

A csecsemőtáplálás ideális formája az anyatejjel történő táplálás. Ha a kizárólagos szoptatás valamilyen ok miatt nem lehetséges, a rövidebb ideig tartó, vagy kevesebb mennyiségű anyatejjel való táplálásnak is számos pszichológiai, immunológiai és táplálkozásbeli előnye lehet. Az LC-PUFA státusz alakulása szempontjából azonban, a részleges vagy rövid ideig tartó szoptatás nem képes a kizárólagos szoptatást helyettesíteni.

II. ZSÍRSÁVELLÁTOTTSÁG ELHÍZÁSBAN

1. Serdülőkorú elhízott gyermekek zsírsávellátottsága és annak kapcsolata az inzulinérzékenységgel

A gyermekkori elhízással együtt járó hosszú távú morbiditás és mortalitás a kardiovaszkuláris és metabolikus eltérésekkel hozható összefüggésbe. A csupán túlsúlyos állapottól a súlyos metabolikus kardiovaszkuláris szindróma MCS kialakulásáig feltehetően egy hosszú metabolikus átalakuláson megy át a szervezet. Eddig még nem teljesen tisztázott a kóros kardiovaszkuláris és metabolikus státusz kialakulásában szerepet játszó különböző pathofiziológiai tényezők szerepe.

Elhízásban az LC-PUFA metabolizmusának alakulására utaló korábbi eredmények ellentmondások voltak. A publikált eredményekben látott gyökeres különbségek talán azzal magyarázhatók, hogy az elhízott csoporton belül is feltehetően különböző lehet az LC-PUFA ellátottság, attól függően, hogy az adott személy metabolikus zavara mióta áll fenn, és milyen mértékben érvényesül a szervezetében.

Jelen vizsgálatunkban célunk volt különböző rizikófaktorokkal rendelkező elhízott gyermekek zsírsavstátuszának vizsgálata egy kontroll csoport mellett, illetve az inzulinérzékenység és a zsírsav értékek közötti összefüggések keresése.

A vizsgált elhízott serdülőkorú gyermekek

Összesen 121 túlsúlyos gyermek plazma lipidjeinek zsírsavösszetételét határoztuk meg (életkoruk 12,7 (3,0) év; átlag (SD)). Az elvégzett klinikai és laboratóriumi vizsgálatok eredményének értékelése során 25 gyermeknél nem találtunk egyetlen rizikófaktorot (hyperinzulinaemia, hypertonia, csökkent glukóztolerancia, dyslipidaemia) sem, 50 gyermeknél 1 rizikófaktor, 32 gyermeknél 2, 12 gyermeknél 3 rizikó tényező és 2 gyermek esetében mind a négy rizikófaktor jelen volt. A glukóztolerancia és inzulinérzékenység becslésére orális glukóz tolerancia tesztet (OGTT) végeztünk.

A zsírsavstátusz összehasonlítása céljából a 25 rizikófaktor nélküli gyermek mellé, illetve a teljes 121 elhízott gyermekből álló csoport mellé 25 és 131 egészséges kontroll gyermeket választottunk részben egy iskolai szűrővizsgálat során szerzett vérmintákból, részben a klinikánkra valamilyen diagnosztikus vizsgálat miatt felvételre kerülő, de metabolikus szempontból egészségesnek tekinthető gyermekek mintáiból.

Eredmények, értékelés

A rizikófaktorral nem rendelkező elhízott gyermekek és az egészséges, normális súlyú kontrollok EFA és LC-PUFA ellátottsága között lényeges különbséget nem láttunk. A *transz* izomér telítetlen zsírsavak közül azonban a *transz* hexadecénsav (C16:1t) és az összes *transz* izomér az elhízott csoport szterin észter és szabad zsírsav lipidfrakciójában, a *transz* oktadecénsav (C18:1t) a szabad zsírsav lipidekben, a linolealidinsav (C18:2tt) pedig a triglicerid és a szabad zsírsav lipidekben mutatott szignifikánsan magasabb értékeket, mint a kontrollokéban.

A 121 elhízott, metabolikusan különböző mértékben (0-4 rizikótényező) érintett gyermek EFA és LC-PUFA metabolitjai is a plazma lipidekben szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mint az egészséges kontrollokban, kivéve a triglicerid és szabad zsírsav DHA értékeket. A foszfolipid és a szterin észter LA, illetve mind a négy plazma frakció ALA értékei a kontroll csoportban voltak szignifikánsan magasabbak, csakúgy, mint a triglicerid és a szabad zsírsav lipidek összes ω -6 LC-PUFA és a foszfolipid és a szterin észter frakciók összes ω -3 LC-PUFA értékei.

Az elhízott gyermekeknél elvégzett orális glükóz tolerancia teszt (OGTT) vizsgálat során kapott eredményekből az éhomi inzulin értéket, a legmagasabb inzulin értéket és az inzulingörbe alatti terület nagyságát az inzulinérzékenység indirekt mutatójaként tekintettük. A 25 csak túlsúlyos gyermek inzulinérzékenysége és zsírsavstátusza között nem láttunk szignifikáns kapcsolatot. A teljes, 121 fős csoport esetében negatív korrelációt találtunk az inzulinérzékenység és a delta-5 deszaturáz aktivitása (AA/DHGLA) és a *transz* zsírsavak között, illetve pozitív korrelációt az inzulinérzékenység és a C16:0 telített zsírsavak között.

A csökkent inzulinérzékenység és a zsírsavellátottság közötti ok-okozati összefüggés tisztázatlansága miatt a delta-5 és delta-6 deszaturáz aktivitása és az inzulinértékek között parciális korrelációt is számoltunk. Az értékeket a korra, a nemre, a testzsírtartalomra és a nyugalmi energiafogyasztásra korrigáltuk. Az eredmények szerint szignifikáns negatív korreláció van a szabad zsírsav LA és inzulinértékek között (éhomi inzulin: ÉI, maximális inzulin: MI, OGTT inzulingörbe alatti terület: AD). A DHGLA szignifikánsan pozitív kapcsolatban áll a foszfolipid ÉI, MI és AI értékeivel, illetve a szabad zsírsav ÉI értékével. A delta-5 deszaturáz enzim aktivitását indirekt módon kifejező (γ -linolénsav + dihomó- γ -linolénsav)/linolsav arány és az inzulinértékek között szignifikánsan pozitív kapcsolat van a foszfolipid

és szabad zsírsav frakciókban egyaránt. Ezzel szemben a delta-6 deszaturáz enzim aktivitását mutató arány szignifikáns fordított korrelációt mutat az inzulin értékeivel. Azaz, eredményeink szerint csökkent inzulinérzékenység mellett fokozott delta-6 és csökkent delta-5 deszaturáz enzimaktivitás figyelhető meg.

Következtetések

A csupán elhízott, de metabolikus kardiovaszkuláris komplikációktól még nem szenvedő gyermekek zsírsavellátottsága nem különbözik az egészséges kontrolloktól, illetve inzulinérzékenységük és zsírsavellátottságuk között sem mutatható ki kapcsolat. Az elhízás metabolikus szövődményeinek megjelenése után azonban nemcsak a zsírsavak plazma értékeiben láthatunk eltérést, de az inzulinérzékenység és a zsírsavak között is kimutatható kapcsolat. Az elhízott serdülőkorú gyermekek zsírsavellátottságában látható eltérések feltehetően az elhízáshoz társuló rizikófaktorokkal hozhatók kapcsolatba, és nem magával az elhízással. A 121 fős elhízott és kontroll csoport zsírsavellátottsága között látható nem egyértelmű eltérések feltehetően annak a ténynek a következményei, hogy az elhízott gyermekek különböző számú rizikófaktorral rendelkeztek, metabolikusan különböző mértékben voltak érintettek.

Vizsgálatunkban arra nem derült fény, hogy a zsírsavellátottság megváltozása okozza-e a csökkent inzulinérzékenységet (pl.: a membránok, receptorok szerkezeti módosítása következtében), vagy a hyperinzulinaemia befolyásolja a zsírsavak metabolizmusát. Az inzulin δ -6 deszaturáz enzimaktivitást fokozó hatása miatt logikusnak tűnik a hyperinzulinaemiások emelkedett delta-6 deszaturáz enzimaktivitása, amely hipotézist eredményeink is alátámasztják. Azonban valószínűleg számos más tényező is szerepet játszik még az inzulinrezisztencia és az eltérő zsírsavellátottság kialakításában.

III. ZSÍRSAVELLÁTOTTSÁG DIABETES MELLITUSBAN

1. 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő gyermekek és fiatal felnőttek zsírsavellátottsága

A diabetes mellitusban kialakuló anyagcserezavar a lipid metabolizmus zavara is. A streptozocin vagy alloxan kiváltotta diabetes az inzulinhiányos diabetes mellitus egyik állatkísérletes modelljének tekinthető. A zsírsavak a diabetes pathofiziológiájában betöltött szerepére vonatkozó számos irodalmi adat származik ilyen módon diabetesessé tett állatok vizsgálatából. Megjegyzendő ugyanakkor, hogy az állatokban tett megfigyelések nem egyértelműek, az inzulinhiányos diabetes mellitus és a plazma-, a vörösvértest membrán-, a vérlemezke- vagy a szöveti lipidek zsírsavösszetételének összefüggésére vonatkozó humán adatok pedig különösen nem azok.

Vizsgálatunk célja volt meghatározni a klinikánk gondozásában álló 1-es típusú diabeteses gyermekek, illetve fiatal felnőttek szérumban lévő lipidjeinek a zsírsavösszetételét, és összehasonlítani a kontroll csoportok zsírsavszintjeivel, továbbá összevetni a nemzetközi irodalom ebben a tárgyban közölt eredményeivel.

A vizsgált diabeteses betegek

Rendszeres kontroll vizsgálatra érkező, panaszmentes 1-es típusú diabeteses gyermekek közül 12 fiú és 28 leány vénás vérmintájából határoztuk meg a plazma- és vörösvértest membrán lipidjeinek zsírsavösszetételét. Egészségesnek mondható, azonban valamilyen panasz, vagy diagnosztikus vizsgálat miatt klinikai felvételre kerülő, hasonló korú 18 fiútól és 22 leánytól szintén vénás vért vettünk a zsírsavösszetétel meghatározásának céljából.

A régebb óta gondozás alatt álló, és a 18 életévet betöltő 1-es típusú diabeteses betegeink közül 19 férfi és 15 nő és hasonló korú 34 orvostanhallgató plazma és vörösvértest membrán zsírsavösszetételét határoztuk meg.

Eredmények, értékelés

Gyermek diabeteses csoport

A diabeteses és kontroll gyermekek antropometriai adatai között szignifikáns különbség nem volt, azonban a HgbA_{1c} és a szérumban lévő koleszterin szint szignifikánsan magasabb volt a beteg csoportban (a vizsgálatban szerepelt még: vérkép, szérumban lévő triglicerid, foszfor, kreatinin).

Az EFA közül a LA értékek a foszfolipid, a szterin észter és a szabad zsírsav frakciókban, míg az ALA értékek a foszfolipid és a szabad zsírsav lipidekben szignifikánsan magasabbak voltak diabetesesekben, mint a kontrollokban. Az LC-PUFA közül az AA értékek mind a 4 frakcióban, a DHA értékek pedig a foszfolipid, a triglicerid és a szterin észter lipidekben szignifikánsan alacsonyabbak voltak a diabeteses gyermekekben, mint az egészséges kontrollokban. Míg az ω -6 metabolitok közül a DHGLA a kontrollok foszfolipid és szterin észter frakciójában mért szignifikánsan magasabb szintje delta-6 deszaturáz enzim a diabetesesekben csökkent aktivitásának tulajdonítható, addig az ω -3 EPA szignifikánsan magasabb triglicerid és szabad zsírsav értékei a kontroll csoportban inkább a diabetesesek delta-5 deszaturáz enzim csökkent aktivitásával hozhatóak összefüggésbe.

A vörösvértest membránban meghatározott LA a foszfatidilkolin és a foszfatidiletanolamin lipidekben is, míg az ALA a foszfatidilkolin lipidfrakcióban volt szignifikánsan magasabb a diabeteses csoportban, mint a kontrollokban. A hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak közül a DHA értéke volt szignifikánsan alacsonyabb a diabeteses gyermekek vörösvértest membrán foszfatidiletanolamin lipidjeiben, mint a kontroll gyermekekben.

Fiatalfelnőtt diabeteses csoport

A diabeteses és a kontroll csoport antropometriai adatai nem különböztek szignifikánsan. A vérkép, a szérum koleszterin, triglicerid, foszfor és kreatinin értékek közül csak annyi említhető, hogy szignifikánsan alacsonyabb, de a normális tartományban levő trombocitaszám volt a diabeteseseknél, mint a kontroll csoportnál. A HgA_{1c} értékek természetesen a diabeteses csoportban voltak szignifikánsan magasabbak.

A 34 fős, átlagosan közel 14 éve diabeteses betegcsoportunk plazma és vörösvértest membrán zsírsavösszetétele több szempontból eltért az irodalmi adatok alapján várhatótól. A szterin észter LA ugyan szignifikánsan magasabb volt a diabetesesekben, mint az egészségesekben, azonban a foszfatidilkolin LA a kontrollokban mutatott szignifikánsan magasabb értékeket. Az ALA értékekben statisztikailag jelentős különbséget nem láttunk. Az irodalmi adatoknak megfelelően, a szterin észter, a triglicerid, a foszfatidilkolin és a foszfatidiletanolamin lipidek DHA tartalma szignifikánsan alacsonyabb volt diabetesesekben, mint az egészséges

)

kontrollokban. Ezzel szemben a foszfolipid és a foszfatidilkolin lipidfrakciók AA tartalma a diabeteses csoportban volt szignifikánsan magasabb.

Felmerült a kérdés, hogy mivel magyarázható a fiatal felnőtt korra kialakuló, az egészségesekéhez közelebb álló zsírsavprofil. A gyermek és a felnőtt diabeteses csoport zsírsavstátuszát összehasonlítva azt tapasztaltuk, hogy a mindössze átlagosan 6,3 éves klinikailag manifest diabeteses állapotban a foszfolipid és a szterin észter LA és a szterin észter ALA értékei szignifikánsan magasabbak, míg a triglicerid AA és mindhárom lipidfrakció DHA értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak a hosszabb, csaknem 14 évig tartó diabeteses állapotban kialakult zsírsavszintekkel összehasonlítva. A fiatal felnőttekben végzett vizsgálatunkban a foszfolipid, a szterin észter és a triglicerid AA, illetve az összes szérumfrakció DHGLA tartalma és a HgbA_{1c} értékek között szignifikáns negatív korrelációt találtunk. Ugyanakkor a szterin észter LA értékei és a HgbA_{1c} között szignifikáns pozitív korreláció volt észlelhető. Diabeteses gyermekekben ugyanakkor nem láttunk szignifikáns korrelációt a HgbA_{1c} és a zsírsavértékek között.

Következtetések

Gyermek diabeteses csoport

Vizsgálatunk eredménye is azt a megfigyelést támasztja alá, miszerint a diabeteses gyermekekben kialakuló alacsonyabb LC-PUFA értékek a centrális inzulinhiány okozta csökkent delta-6 és/vagy delta-5 deszaturáz enzim aktivitás következményei lehetnek. A magasabb EFA értékek részben a diabeteses diéta eredményeként bevitt exogén zsírsavtöbbletből adódhatnak, részben a delta-6 deszaturáz csökkent enzimaktivitásának következtében a fel nem használt szubsztrát mennyiségét tükrözik.

Az étletaninál rosszabb LC-PUFA ellátottság a membránfunkció különböző zavaraihoz hozható összefüggésbe állatkísérletekben és humán vizsgálatokban egyaránt; a membránfunkció zavara pedig hozzájárulhat a diabeteses szövödmények kialakulásához. A gyermeki szervezetnek a felnőtt szervezetnél nagyobb az LC-PUFA igénye, és feltételezik, hogy az AA a növekedésben is szerepet játszhat. Következésképpen, az 1-es típusú diabeteshez társuló esetleges LC-PUFA hiányállapot addicionális tényező lehet a nem optimális anyagcsere helyzetű diabeteses gyermekek növekedési zavarának kialakulásában is.

Felnőtt diabeteses csoport

Vizsgálati eredményeink szerint elképzelhető, hogy a diabeteshez társuló lipidanyagcserét érintő metabolikus változások nem a diabetes előrehaladtával súlyosbodnak, hanem a kezelés minőségével állnak kapcsolatban. Mivel a felnőtt diabeteses csoport glikált hemoglobin szintje kedvezőbb képet mutatott, mint a gyermek diabeteseseké, így a felnőtteknél látott zsírsavszintek feltehetően a diabetes kedvezőbb anyagcserehelyzetével magyarázhatóak.

Néhány állatkísérletes vizsgálat eredményei felvetik a táplálék LC-PUFA-val való kiegészítésének mind a diabeteses anyagcsere helyzetre, mind pedig a diabeteses szövődmények megelőzésére gyakorolt kedvező hatását. A humán adatok hiánya és az állatkísérletes vizsgálatok sokszor nem egyértelmű eredményei miatt azonban a táplálék zsírsavösszetétele módosításának diabetes mellitusban való terápiás alkalmazásához még további vizsgálatokra van szükség.

A VIZSGÁLATOK ÚJ EREDMÉNYEI

1. Az osztrák és a magyar újszülöttek köldökzsinór vénás vér foszfolipidjeinek zsírsavösszetételében a hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak értékei nem különböztek lényegesen, azonban az étletlenül kedvezőtlen hatásúnak tartott *transz* izomér zsírsavak szignifikánsan magasabb értéket mutattak a magyar újszülöttekben, mint az osztrákokban.
2. Az irodalomban először mutattunk rá arra az összefüggésre, hogy egészséges, időre született újszülöttekben a plazma *transz* zsírsavtartalma a hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak értékeivel szignifikáns fordított korrelációban van.
3. A hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak aránya a tápszerrel táplált egészséges csecsemők plazmalipidjeiben még átlagosan 9 hónapos életkorban is szignifikánsan eltér a szoptatott csecsemők élettani értékeitől.
4. A kombinált módon, azaz anyatejjel és tápszerrel is táplált egészséges csecsemők zsírsavellátottsága szignifikánsan különbözik a kizárólag anyatejjel táplált csecsemők zsírsavellátottságától, azonban nem különbözik lényegesen a kizárólag tápszerrel táplált csecsemők plazma zsírsavértékeitől.
5. A metabolikus kardiovaszkuláris szindróma rizikófaktoraival egyáltalán nem rendelkező elhízott serdülőkorú gyermekek plazmalipidjeinek a zsírsavösszetétele nem különbözik lényegesen az egészséges, normális testsúlyú kontroll gyermekek plazmalipidjeinek zsírsavösszetételétől.
6. A metabolikusan különböző mértékben érintett serdülőkorú elhízott gyermekek plazmalipidjeinek zsírsavösszetétele és inzulinérzékenysége között szignifikáns kapcsolat van.
7. Az 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek plazmalipidjei zsírsavösszetételének az egészségesek plazmalipidjei zsírsavösszetételétől való eltérése feltehetően nem csupán a betegség fennállásának időtartamával van összefüggésben, hanem a betegség kezelésének a hatékonyságával is.

AZ EREDMÉNYEK GYAKORLATI FELHASZNÁLÁSA

1. A megfelelő minőségű és összetételű táplálkozás népegészségügyi probléma. A terhesség és a szoptató anyák étrendjének minősége különösen nagy fontosságú, hiszen a magzatok és a szoptatott csecsemők tápanyagfelvételét a placentán keresztül és az anyatej révén ők biztosítják. A korábbi nemzetközi irodalmi adatok azt mutatták, hogy hazánkban a szoptatott csecsemők dokozahexénsav ellátottsága más országokéhoz képest lényegesen rosszabb. Saját eredményeink azt mutatják, hogy a magzat dokozahexénsav ellátottsága rosszabb Magyarországon, mint számos már európai országban. Ennek alapján célszerűnek tűnik a magyar várandós és szoptató anyák étrendjének hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavakat, különösen dokozahexénsavat tartalmazó táplálékokkal való bővítése. A gyakorlatban ez elsősorban hal és hal eredetű élelmiszerek gyakoribb fogyasztását jelenti. Részben az értekezésben tárgyalt vizsgálatok publikálásának is köszönhető, hogy a Pécsi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinikája lehetőséget kapott az EU 5. keretprogramban lezajló olyan vizsgálatban való részvételre, amely a várandós anyák étrendjének dokozahexénsavval történő kiegészítésének a hatását tanulmányozza.

2. A magzati zsírsavellátottságot tükröző köldökzsinórvér lipidekben meghatározott, az osztrák mintákéval szembeni a magyar mintákban magasabbnak bizonyult *transz* zsírsav tartalma, valamint a *transz* zsírsavak és a hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak között észlelt fordított összefüggés alapján célszerű a várandós anyák *transz* zsírsavbevitelét csökkenteni.

3. A csecsemőtáplálás vizsgált típusai közül a zsírsavellátottság szempontjából a legalább 5 hónapig tartó kizárólag anyatejjel történő táplálás bizonyult a legkedvezőbb hatásúnak. Természetesen az ennél rövidebb ideig tartó szoptatásnak lehetnek egyéb táplálkozásbeli, pszichológiai, immunológiai, stb. kedvező hatásai, azonban a zsírsavellátottság szempontjából a rövid ideig tartó szoptatásnak nincs kimutatható kedvező hatása.

4. Az elhízott serdülőkorú gyermekek plazmalipidjeinek zsírsavösszetételében látható eltérések feltehetően az elhízáshoz társuló rizikófaktorokkal hozhatók kapcsolatba, és nem magával az elhízással. A csökkent inzulinérzékenységet mutató

)

elhízott gyermekekben fokozott a zsírsavak metabolizmusa zavarának a kockázata. A hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak az élettanitól eltérő értékei további rizikófaktoroként szerepelhetnek az elhízást kísérő szövődemények kialakulásában.

5. Az 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő gyermekek és fiatal felnőttek zsírsavellátottsága eltér az egészséges, hasonló korú gyermekek és felnőttek zsírsavellátottságától: diabeteses csoportban szignifikánsan magasabb az esszenciális zsírsavak, és alacsonyabb a hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak értéke, mint az egészségesekben. Ennek alapján felmerül az 1-es típusú diabetesesekben a táplálék hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavakat tartalmazó élelmiszerekkel való bővítése. Ugyanakkor a nagyobb mennyiségű esszenciális zsírsavfelvétel várhatóan nem javít a zsírsavellátottság zavarán.

6. A zsírsavellátottságnak az 1-es típusú diabetes mellitusra jellemző zavara a diabetes kezelés minőségével is összefüggésbe hozható, ugyanis a diabeteses kontroll minőségét tükröző glikált hemoglobin és a zsírsavértékek között szignifikáns összefüggések figyelhetők meg.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet szeretnék mondani programvezetőmnek Dr. Molnár Dénes egyetemi tanárnak, aki lehetőséget biztosított a Ph.D munka elvégzéséhez. Köszönet a Pécsi Gyermekklinika minden orvos-, asszisztens- és laboros munkatársának, akik mind a mintagyűjtésben, mind pedig azok feldolgozásában támogató segítségemre voltak. A köszönet nagy részét azonban témavezetőmnek, Dr. Decsi Tamás egyetemi docensnek mondom, aki folyamatos és fáradtságot nem kímélő támogatásával, irányításával és motiváló erejével járult hozzá ahhoz, hogy ez a munka elkészüljön. Köszönöm.

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

1. **Minda H**, Molnár Sz, Burus I, Decsi T: Effect of different types of feeding on fatty acid composition of erythrocyte membrane lipids in full-term infants. *Acta Paediatr*, 91: 874-881, 2002 (Hatástényező: 1,315).
2. **Minda H**, Larque E, Koletzko B, Decsi T: Systematic review of fatty acid composition of plasma phospholipids of venous cord blood in full-term infants. *Eur J Nutr*, 41: 125-131, 2002 . (Hatástényező: 2,059).
3. **Minda H**, Decsi T, Soltész Gy: Esszenciális zsírsavakkal és azok hosszú szénláncú metabolitjaival való ellátottság diabetes mellitusban. *Diab Hung*, 10:117-122, 2002.
4. **Minda H**, Molnár Sz, Burus I, Decsi T: Kizárólag anyatejjel, kizárólag tápszerrel és vegyesen táplált egészséges csecsemők vörösvértest membrán lipidjeinek zsírsavösszetétele. *Gyermekegyógy*, 53: 289-296, 2002.
5. Decsi T, Burus I, Molnár Sz, **Minda H**, Veitl V: Inverse association between *trans* isomeric and long-chain polyunsaturated fatty acids in cord blood lipids in full-term infants. *Am J Clin Nutr*, 74: 364-368, 2001. (Hatástényező: 5,012)
6. Decsi T, Csábi Gy, Török K, Erhardt É, **Minda H**, Burus I, Molnár Sz, Molnár D: Disturbances of linoleic acid metabolism among metabolic complications of childhood obesity. *Olaj Szappan Kozmetika*, 50: 89-93, 2001.
7. Decsi T, Kelemen B, **Minda H**, Burus I, Kohn G: Effect of type of early infant feeding on fatty acid composition of plasma lipid classes in full-term infants during the second six months of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 30: 547-551, 2000. (Hatástényező: 1,58)
8. Decsi T, Kelemen B, **Minda H**, Burus I: Long term effect of breast feeding on essential fatty acid status in healthy, full-term infants. *Adv Exp Med Biol* 478: 397-398, 2000. (Hatástényező: 0,513)
9. **Minda H**, Decsi T, Molnár D: A *transz* izomér telítetlen zsírsavak orvosi jelentősége. *Orvosképzés*, 75: 49-57, 2000.
10. Decsi T, **Minda H**, Burus I, Sárkány I, Veitl V: Osztrák és magyar újszülöttek plazma foszfolipidjeinek zsírsavösszetétele a megszületéskor. *Orv Hetil*, 140: 881-884, 1999.
11. Decsi T, **Minda H**, Hermann R, Kozári A, Erhardt É, Burus I, Molnár Sz, Soltész Gy: Polyunsaturated fatty acids in plasma and erythrocyte membrane lipids of diabetic children. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, accepted for publication.

IDÉZETHŐ (FOLYÓÍRATBAN MEGJELENT) ELŐADÁSKIVONATOK AZ ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉBEN

1. Decsi T, Kelemen B, **Minda H**, Burus I: Feeding breast-milk or formula influences plasma long-chain polyunsaturated fatty acid values in full-term infants at the age on nine months. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 26: 589, 1998.
2. Decsi T, Burus I, Molnár Sz, **Minda H**, Veitl V: *Trans* fatty acids are inversely related to both arachidonic and docosahexaenoic acids in cord blood lipids in full-term infants with atopic trait. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 31: Suppl. 2: S90, 2000.
3. Decsi T, Csábi Gy, Török K, Erhardt É, **Minda H**, Burus I, Molnár Sz, Molnár D: Indicators of enhanced delta-6 and diminished delta-5 desaturase activities in obese children with metabolic cardiovascular syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 31: Suppl. 2: S287, 2000.
4. **Minda H**, Molnár Sz, Burus I, Decsi T: Effect of type of infant feeding on fatty acid composition of erythrocyte membrane lipids in healthy full-term infants aged two to twelve months. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 32: 400, 2001.
5. **Minda H**, Decsi T, Török K, Erhardt É, Burus I, Molnár Sz, Molnár D: Relationship between serum fatty acids and insulin sensitivity in obese children. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 25: Supplement 2: S90, 2001.
6. Decsi T, Burus I, Molnár Sz, **Minda H**, Veitl V: *Trans*- and long-chain polyunsaturated fatty acids in cord lipids in term infants. *Pediatric Research*, 49: 266, 2001.
7. Decsi T, Csábi Gy, Török K, Erhardt É, **Minda H**, Burus I, Molnár Sz, Molnár D: Omega-6 fatty acids in obese children with metabolic cardiovascular syndrome. *Pediatric Research*, 49: 274, 2001.
8. Decsi T, **Minda H**, Herman R, Kozári A, Erhardt É, Molnár Sz, Burus I, Soltész Gy: Fatty acid composition of plasma lipid classes in diabetic children. *Pediatric Research*, 50: 282, 2001.
9. Decsi T, Molnár Sz, Burus I, **Minda H**: Fatty acids in erythrocyte lipids in term infants aged 2-12 months. *Pediatric Research*, 50: 282, 2001.
10. **Minda H**, Molnár Sz, Burus I, Decsi T: Egészséges csecsemők zsírsavellátottságának megítélése a vörösvértest membrán lipidek zsírsavösszetételének vizsgálata útján. *Táplálkozás-Allergia-Diéta* 6 (5): 6, 2001.

11. Decsi T, Burus I, Molnár Sz, **Minda H**: Csecsemők, gyermekek és felnőttek zsírsavellátottságának összevetése a vörösvértest membrán lipidek zsírsavösszetétele alapján. *Táplálkozás-Allergia-Diéta* 6 (5): 7, 2001.
12. Decsi T, Erhardt E, **Minda H**, Török K, Burus I, Molnár D: Fatty acid composition of plasma lipid classes in obese children who are free from complications of obesity. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 34: 484, 2002.
13. **Minda H**, Decsi T, Kozári A, Erhardt É, Burus I, Soltész Gy: Essential fatty acids and their long-chain metabolites plasma lipids of diabetic children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 15: Supplement 4:S1065, 2002.
14. **Minda H**, Decsi T, Erhardt É, Török K, Burus I, Molnár D: Az elhízáshoz társuló metabolikus komplikációktól mentes elhízott gyermekek plazma zsírsav-összetétele. *Gyermekegyógyászat* 53: Szupplementum 1: S58, 2002.
15. Marosvölgyi T, Kovács A, Funke S, Burus I, **Minda H**, Decsi T: Az anyatej zsírsav-összetételének változása a szoptatás első hónapjában. *Gyermekegyógyászat* 53: Szupplementum 1: S53, 2002.

ELŐADÁSOK AZ ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉBEN (ELSŐ SZERZŐKÉNT)

1. **Minda H**, Kelemen B, Burus I, Volker V, Decsi T: Osztrák és magyar újszülöttek köldökzsinórvér zsírsavösszetételének összehasonlító vizsgálata. A Magyar Gyermekegyorvosok Társasága Évi Nagygyűlése, Szeged, 1998.
2. **Minda H**, Molnár D, Burus I, Molnár Sz, Decsi T: A plazmalipidek zsírsavösszetételének változása elhízott gyermekekben fogyókúra során. A Magyar Gyermekegyorvosok Társasága 75. Jubileumi Nagygyűlése, Budapest, 1999.
3. **Minda H**, Decsi T, Török K, Erhardt É, Burus I, Molnár Sz, Molnár D: A plazma triglicerid zsírsavak és az inzulinaemia közötti kapcsolat elhízott gyermekekben. A Magyar Gyermekegyorvosok Társasága 2000. évi Nagygyűlése, Debrecen, 2000.
4. **Minda H**, Koletzko B, Burus I, Molnár Sz, Török V, Decsi T: Esszenciális zsírsav metabolitok és zsírban oldódó vitaminok alultáplált gyermekekben. A Magyar Gyermekegyorvosok Társasága és a Magyar Gasztroenterológusok Társasága Gyermekgasztroenterológiai Szekciójának XVII. Nemzeti Tudományos Ülése, Szeged, 2000.
5. **Minda H**, Molnár Sz, Decsi T: Stabil izotópok a gyermekgyógyászatban. A Magyar Gyermekegyorvosok Társaság Dél-dunántúli Területi Szervezete Tudományos Ülése, Szigetvár, 2000.

6. **Minda H**, Decsi T, Török K, Erhardt É, Burus I, Molnár Sz, Molnár D: Insulinérzékenység és a plazma lipidek közötti kapcsolat elhízott gyermekekben. „A ma diákjai — a jövő tudósai” tudományos ülés, Budapest, 2000.
7. **Minda H**, Decsi T, Török K, Erhardt É, Burus I, Molnár Sz, Molnár D: Interrelationship between plasma phospholipid and triglyceride fatty acids and indices of insulin sensitivity in obese children. 10th Workshop of the European Childhood Obesity Group, Pécs, 2000.
8. **Minda H**, Molnár Sz, Burus I, Decsi T: Effect of type of infant feeding on fatty acid composition of erythrocyte membrane lipids in healthy full-term infants aged two to twelve months. 34th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Geneva, 2001.
9. **Minda H**, Decsi T, Török K, Erhardt É, Burus I, Molnár Sz, Molnár D: Relationship between serum fatty acids and insulin sensitivity in obese children. 11th European Congress on Obesity, Vienna, 2001.
10. **Minda H**, Decsi T: A köldökzsinór véna plazmalipidjeinek zsírsavösszetétele: irodalmi áttekintés. A Magyar Gyermekorvosok Társasága 2001. Évi Nagygyűlése, Pécs, 2001.
11. **Minda H**, Molnár Sz, Burus I, Decsi T: Szoptatás és tápszerez táplálás hatása egészséges, érett csecsemők vörösvértest membrán lipidjeinek zsírsavösszetételére. A Magyar Gyermekorvosok Társasága és a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Gyermekgasztroenterológiai Szekciójának XVIII. Tudományos Ülése, Kőszeg, 2001.
12. **Minda H**, Molnár Sz, Burus I, Decsi T: Egészséges csecsemők zsírsavellátottságának megítélése a vörösvértest membrán lipidek összetételének vizsgálata útján. A Magyar Táplálkozástudományi Társaság Vándorgyűlése, Esztergom, 2001.
13. **Minda H**, Decsi T, Erhardt É, Török K, Burus I, Molnár D: Az elhízáshoz társuló metabolikus komplikációktól mentes elhízott gyermekek plazma zsírsavösszetétele. A Magyar Gyermekorvosok Társasága 2002. Évi Nagygyűlése, Tatabánya, 2002.
14. **Minda H**, Kovács A, Funke S, Szász M, Burus I, Marosvölgyi T, Decsi T: Fatty acids in human milk during the first month of lactation. Annual Meeting of European Society for Pediatric Research, Utrecht, 2002.
15. **Minda H**, Decsi T, Erhardt É, Burus I, Molnár D: N-6 polyunsaturated fatty acids and insulin resistance in obese children. Annual Meeting of European Society for Pediatric Research, Utrecht, 2002.

16. **Minda H**, Decsi T, Burus I, Marosvölgyi T, Molnár D: Hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak és az inzulinrezisztencia kapcsolata elhízott gyermekekben. A Magyar Elhízástudományi Társaság 10. Jubileumi Kongresszusa, Budapest, 2002.
17. **Minda H**, Decsi T, Kozári A, Erhardt É, Burus I, Soltész Gy: Essential fatty acids and their long-chain metabolites plasma lipids of diabetic children. 28th Annual meeting of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, Graz, 2002.
18. **Minda H**, Hollódy K, Csábi Gy, Burus I, Marosvölgyi T, Decsi T: Zsírsavellátottság Rett szindrómás gyermekekben. A Magyar Gyermekorvosok Társasága és a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Gyermekgasztroenterológiai Szekciójának XIX. Tudományos Ülése, Ráckeve, 2002.

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁN KÍVÜLI PUBLIKÁCIÓK

1. Decsi T, Morava É, Erhardt É, **Minda H**, Wermuth B: Az urea ciklus ritka enzimopathiája: az N-acetilglutamát szintetáz defektusa. *Gyermekgyógyászat*, 53:329-336, 2002.
2. **Minda H**, Molnár Sz, Decsi T: Stabil izotópok alkalmazása a gyermekgyógyászatban. *Gyermekgyógyászat*, 52: 60-66, 2001.
3. Molnár Sz, **Minda H**, Burus I, Decsi T: A plazma lipidjeinek zsírsavösszetétele általános iskolás gyermekekben Magyarországon. *Gyermekgyógyászat*, 52: 260-265, 2001.
4. Decsi T, Csábi Gy, Török K, Erhardt É, **Minda H**, Burus I, Molnár Sz, Molnár D: Polyunsaturated fatty acids in plasma lipids of obese children with and without metabolic cardiovascular syndrome. *Lipids*, 35: 1179-1184, 2000. (Hatástényező: 1,769)
5. **Minda H**, Kovács A, Funke S, Szász M, Burus I, Marosvölgyi T, Decsi T: Changes of fatty acid composition of human milk during the first month of lactation: day-to-day approach on the first week. Prepared and to be submitted for publication.